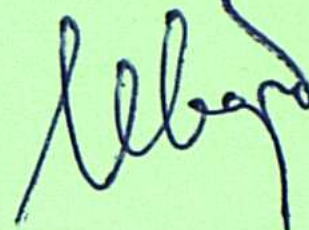


A 2010
4655

31.08.10

УДК 618.11-006.6:616-08-035

На правах рукописи



КАИРБАЕВА МАДИНА ЖЕТКЕРГЕНОВНА

Современная стратегия лечения больных раком яичников

14.00.14 – Онкология

Автореферат

диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Республика Казахстан

Алматы, 2010

Работа выполнена в Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии Министерства здравоохранения Республики Казахстан и Российском онкологическом научном центре имени Н.Н.Блохина Российской академии медицинских наук

Научные консультанты:

доктор медицинских наук,
профессор Нугманов Э. У.

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук
профессор Кузнецов В. В.
доктор медицинских наук,
профессор Филиппенко В.И.

ҚАЗАҚСТАН РЕСПУБЛИКАСЫНЫҢ ҰЛТТЫҚ АКАДЕМИЯЛЫҚ КІТАПХАНАСЫ
№ _____

доктор медицинских наук, профессор,
лауреат государственной премии РК в
области науки и техники
Сирота В.Б.

Ведущая организация:

доктор медицинских наук
Манамбаева З.А.
Казахский национальный медицинский
университет им. С.Д. Асфендиярова

Защита состоится «29» сентября 2010г. в 14⁰⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 09.11.01 при Казахском научно-исследовательском институте онкологии и радиологии Министерства здравоохранения РК по адресу: 050022, г.Алматы, пр. Абая, 91.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии.

Автореферат разослан «29» сентября 2010г.

Ученый секретарь
Диссертационного совета
доктор медицинских наук,
профессор

Г. Сейтказина

Сейтказина Г.Д.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования определяется приоритетностью для медицины и онкологии проблемы повсеместного роста заболеваемости раком яичников (РЯ), недостаточной эффективностью терапии и высоких показателей смертности. Ежегодно в мире регистрируется более 165 тыс. новых случаев рака яичников и более 100 тыс. из них умирает. По данным Арзыкулова Ж.А. и соавторов [2009] в республике Казахстан ежегодно выявляется более 900 новых случаев этого вида опухоли. РЯ занимает первое место в структуре смертности от онкогинекологических заболеваний. Ситуация осложняется тем, что более 70% больных обращаются с распространенными стадиями опухолевого процесса, а это, в свою очередь, приводит к высокой летальности на первом году и общей 5-летней выживаемости не превышающей 35-40% [Du Bois A. et al., 2005].

РЯ занимает 3-е место в структуре онкологических заболеваний женской репродуктивной системы, уступая по частоте раку шейки и тела матки. В структуре смертности от онкогинекологических заболеваний РЯ занимает первое место [Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2008; Арзыкулов Ж.А. и соавт., 2009].

Актуальность избранной темы также связана с тем, что вопрос о выборе наиболее адекватной терапии РЯ остается открытым, значение и результативность отдельных методов исследования и лечения не всегда имеет объективную оценку, не выяснена обоснованность последовательности хирургического и химиотерапевтического лечения [Vergote I. et al., 2007; Harter Ph. et al., 2010; Давыдов М.И., Кузнецов В.В., 2009].

Основной составляющей терапии РЯ остается хирургическое вмешательство. Однако особенности выполнения органосохраняющего лечения у больных РЯ требуют их уточнения на основе данных факторов прогноза. Эффективность циторедуктивных оперативных вмешательств при распространенных формах РЯ, в связи с показателями выживаемости, в литературе представлены несколько противоречиво и требуют дополнительных исследований [Урманчеева А.Ф., 2002; Горбунова В.А. и соавт., 2003; Жордания К.И. и соавт., 2005].

Актуальным также является разработка показаний и современная оценка результатов расширенных и комбинированных операций при распространенном РЯ. Объективная оценка эффективности различных схем химиотерапии, безрецидивной и общей выживаемости в связи с клинико-диагностическими прогностическими факторами, включая иммунологические показатели прогноза.

Важной составляющей комбинированного лечения больных РЯ является химиотерапия. Современная лекарственная терапия РЯ предполагает проведение полихимиотерапии, включающей производные платины,

циклофосфана, таксанов и антрациклинов, гемцитабина, этопозида, топотекана, алтретамин и др. Эффективность указанных схем составляет 78,6% и 60-70% соответственно [Урманчеева А.Ф., 2002]. К недостаточно изученным в химиотерапии РЯ вопросам относится выяснение этапа наиболее выраженного ответа опухоли на этот вид лечения с учетом химической структуры препаратов и их сочетания.

Безусловно, актуальным является установление особенностей иммунопатогенеза злокачественных клеток рака яичников, характеризующих взаимодействие опухоли с иммунной системой. Успехи в области иммунологии стали научной основой для развития новой дисциплины – иммунологии злокачественных новообразований человека. Иммунологические исследования в последние годы являются приоритетными в структуре научных изысканий. Одной из ведущих составляющих современной стратегии лечения РЯ являются прогностические факторы, в комплексе которых к важным, но недостаточно изученным относятся иммунологические показатели, характеризующие интратуморальные особенности этого вида злокачественных новообразований. Доказано, что противоопухолевая клеточная защита реализуется в основном Т-лимфоцитарной системой. Исследованиями субпопуляций лимфоцитов, присутствующих непосредственно в ткани опухоли показано, что наиболее важное клиническое значение имеют субпопуляции Т-лимфоцитов (CD3+), Т-киллеров (CD8+), Т-хелперных/индукторных клеток (CD4+), активированных и регуляторных Т-клеток (CD25+). Эти исследования в настоящее время проведены только на экспериментальных моделях и в доступной литературе встречаются единичные и несколько противоречивые сообщения о клиническом значении и прогностической значимости этих маркеров при РЯ.

Таким образом, открытия в области молекулярной биологии и иммунологии свидетельствуют о том, что высоко актуальным является дополнение стандартных клинко-морфологических и других лабораторных факторов прогноза злокачественных новообразований в целом и РЯ в частности молекулярно-биологическими и иммунологическими факторами прогноза, что позволит индивидуализировать тактику лечения больных РЯ.

Цель исследования - улучшение результатов лечения больных РЯ.

Задачи

1. Оценить особенности возможностей выполнения органосохраняющего хирургического лечения у больных РЯ и определить значение факторов прогноза.

2. Определить эффективность первичных и промежуточных циторедуктивных операций при распространенном РЯ по частоте достижения оптимальной циторедукции и показателям выживаемости.

3. Выявить основные факторы, позволяющие прогнозировать возможность выполнения оптимальной циторедукции при распространенном РЯ.

4. Определить показания и оценить эффективность различных схем неoadьювантной химиотерапии и их оптимальное количество в комбинированном лечении больных распространенным РЯ.

5. Провести анализ безрецидивной и общей выживаемости больных распространенным РЯ в зависимости от комплекса клинικο-диагностических прогностических факторов: возраста, стадии опухолевого процесса, гистологического строения, степени дифференцировки опухоли, чувствительности к химиотерапии, степени выраженности лечебного патоморфоза, радикальности циторедуктивной операции; размеров остаточной опухоли после комбинированного лечения, а также иммунологического прогноза.

6. Установить особенности иммунопатогенеза злокачественных клеток РЯ, характеризующих взаимодействие опухоли с иммунной системой. Определить ключевые иммунологические показатели зон роста злокачественных интраэпителиальных клеток, влияющих на эффективность химиотерапии и на прогноз течения РЯ.

7. Выделить наиболее значимые методы статистического анализа результатов иммунологических исследований.

Научная новизна

Органосохраняющие операции серозных, муцинозных и эндометриодных вариантов рака РЯ показаны при Ia стадии заболевания с высокой и умеренной степенью дифференцировки, а также установлена возможность расширения показаний к подобным хирургическим вмешательствам при Ib – IIa стадии по FIGO при аналогичных морфологических характеристиках.

Промежуточные циторедуктивные операции не уступают по эффективности первичным циторедуктивным операциям. Их выполнение показано у ослабленных пациентов, с низким общесоматическим статусом по шкале Карнофского (>70%) и ECOG (>2 баллов), а также наличием внутриорганных метастазов в печени и/или легких (IV стадии по FIGO).

Разработана бальная шкала оценки вероятности выполнения оптимальной циторедуктивной операции, основанная на оценке таких признаков, как наличие пальпируемых масс в верхнем этаже брюшной полости, малом тазу и Дуглассовом пространстве, наличие асцита и содержания СА-125 в сыворотке крови более 1000 ЕД/л.

Показано наибольшее количество объективных эффектов после 3 курса неoadьювантной химиотерапии, что является обоснованием оптимального времени для выполнения промежуточной циторедуктивной операции.

Впервые установлен иммунопатогенез злокачественных клеток рака яичников, характеризующийся экспрессией эпителиальных муцинов MUC-1, молекул гистосовместимости I и II классов, общей β -цепи интегринов и трансферринового рецептора, определяющих характер взаимодействия опухоли с иммунной системой, накопление популяций эффекторных лимфоцитов в строме опухоли и их пенетрацию в зоны эпителиальных клеток.

Показано, что наибольшее значение для реализации интратуморального иммунного ответа, как показателя положительного прогноза, имеет экспрессия молекул гистосовместимости, способствующая пенетрации цитотоксических лимфоцитов (CD8+) в зоны роста злокачественных интраэпителиальных клеток.

Получены данные об отсутствии взаимосвязи низких уровней инфильтрации рака яичников эффекторными лимфоцитами (CD3, CD8) с показателями местной распространенности процесса, степенью дифференцировки опухолевых клеток и объемом циторедуктивной операции. Установлено граничное значение прогностического показателя - соотношения интраэпителиальных CD8/CD4 лимфоцитов соответствующие более 2, при котором выявлено снижение на 20% частоты прогрессирования рака яичников и летальных исходов в сроки до 15 месяцев после окончания комбинированного лечения, $P < 0,05$.

Идентифицированы молекулярно-биологические и иммунологические маркеры, свойственные раку яичников: эпителиальные муцины MUC-1, молекулы гистосовместимости I и II классов, общая β -цепь интегринов и трансферриновый рецептор, которые могут быть использованы для определения чувствительности опухоли к химиотерапии и позволят выбрать более адекватные и эффективные схемы противоопухолевого лечения первичного рака яичников и его рецидивов.

На основе анализа результатов лечения рака яичников, проведенных иммунологических исследований в ткани опухоли, создана система клиничко-лабораторных прогностических факторов клинического течения этого вида опухоли, дополняющая характеристики современной стратегии терапии.

Комплексная статистическая обработка полученных иммунологических данных впервые дополнена методами статистического анализа, используемыми в математике, что позволило установить высокую достоверность качественных и полуколичественных иммунологических характеристик.

Теоретическая и практическая значимость работы

Обоснована возможность расширения показаний для сохранения фертильности при Ib-IIa стадии рака яичников по FIGO у больных репродуктивного возраста.

Определены признаки, способные прогнозировать возможность выполнения оптимальной циторедуктивной операции при распространенном раке яичников. Обоснована необходимость выполнения комбинированных и расширенных операций.

Предложены наиболее важные критерии для проведения неоадьювантной химиотерапии, определено их количество и сроки выполнения промежуточной циторедуктивной операции.

Разработаны информативные подходы и критерии оценки иммунопатогенеза рака яичников при различных стадиях опухолевого процесса. Полученные результаты, предусматривающие учет типов нарушений характера взаимоотношений опухоли с иммунной системой, имеют диагностическое и прогностическое значение.

По результатам исследований злокачественных клеток рака яичников обоснована целесообразность определения экспрессии эпителиальных муцинов MUC-1, гистосовместимости и трансферринового рецептора для оценки взаимоотношений опухоли с системой иммунитета, при отклонении указанных показателей от установленных значений предполагается худший прогноз клинического течения заболевания.

Показано прогностическое значение идентификации интраэпителиальных CD8/CD4 и их количественного соотношения, связанное с процессом прогрессирования опухоли и летальных исходов заболевания.

Предложена система объективных клиничко-лабораторных прогностических факторов, непосредственно связанных с выбором схемы терапии на каждом этапе лечения, способная увеличить безрецидивное течение и выживаемость больных раком яичников. Прогноз включает анализ стадии заболевания, радикальности циторедуктивной операции, гистологической структуры опухоли, степени дифференцировки опухоли, эффективности неоадьювантной химиотерапии, выраженности лечебного патоморфоза опухоли, локализации остаточной опухоли после комбинированного лечения, а также иммунологических данных – экспрессии интраэпителиальных CD8, CD4 лимфоцитов и учет их соотношения.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Органосохраняющие операции возможны у больных раком яичников репродуктивного возраста, с I-IIa стадией опухолевого процесса и благоприятными прогностическими факторами при условии соблюдения всех принципов хирургического стадирования.

2. Больные раком яичников IIb-IV стадии по FIGO на первом этапе подлежат первичной циторедуктивной операции, а сочетание двух и более таких факторов, как наличие пальпируемых масс в верхнем этаже брюшной полости, малом тазу и Дуглассовом пространстве, наличие асцита и

содержания СА-125 в сыворотке крови более 1000 ЕД/л свидетельствует о низкой вероятности достижения оптимальной циторедукции.

3. Ключевыми показателями для проведения неоадьювантной химиотерапии при распространенной карциноме яичников являются низкий общесоматический статус больных по шкале Карнофского и ECOG, наличие внутриорганных метастазов в печени и/или легких (IV стадия по FIGO). Включение препаратов таксанового ряда в схему лечения при этом увеличивает медиану времени до прогрессирования.

4. Хирургическое стадирование является неотъемлемой частью хирургического лечения рака яичников на ранних стадиях, в то время как при распространенных формах заболевания хирургическое вмешательство должно быть направлено на достижение полного удаления всех макроскопически видимых проявлений неопластического процесса. Для достижения этой цели оправдано выполнение комбинированных и расширенных операций.

5. При определении нарушений в значениях иммуногистохимических показателей экспрессии эпителиальных муцинов MUC-1, молекул гистосовместимости I и II классов, общей β -цепи интегринов, а также трансферринового рецептора, являющихся основой иммунопатогенеза этого вида опухоли, прогноз заболевания может быть неблагоприятным.

6. У больных раком яичников с высоким соотношением интраэпителиальных CD8/CD4 наблюдается достоверно меньшая частота прогрессирования опухоли и летальных исходов, что позволяет прогнозировать увеличение продолжительности жизни больных раком яичников.

7. Статистический анализ результатов иммунологических исследований, выраженных в качественных и полуколичественных характеристиках, проведен с применением соответствующих математических методов ранее не применявшихся в медицине, что позволило показать их высокую степень достоверности.

Реализация результатов исследования (внедрение в практику)

Полученные результаты внедрены в практику работы отделения онкогинекологии Казахского НИИ онкологии и радиологии, Алматинского регионального онкологического диспансера и областного онкологического диспансера г. Шымкент.

Апробация работы

Результаты исследования опубликованы и доложены на 16 конгрессе Европейского Общества Гинекологов Онкологов в Белграде, Сербия, (2009г.); II съезде терапевтов Республики Казахстан (Алматы, 2009г.); V Международной научно-практической конференции «Экология. Радиация. Здоровье» (Семей, 2009г.); Международной научно-практической

конференции «Состояние и перспективы лекарственного обеспечения граждан в условиях глобального кризиса»; Международной научно-практической конференции «Медицинское образование, наука и практика: проблемы и вызовы» (Астана, 2009г.); Международной научно-практической конференции «Совершенствование медицинской помощи при онкологических заболеваниях, включая актуальные проблемы детской гематологии и онкологии. Национальная онкологическая программа» и VII съезд онкологов России (Москва, 2009г.); Международной научно-практической конференции «Современная онкология: достижения и перспективы развития» (Томск, 2009).

Публикации по теме работы

По теме диссертации опубликовано 34 печатных работы, из них 5 в рецензируемых изданиях дальнего зарубежья, 11 написаны лично диссертантом, 8 в материалах международных конференций и 22 в изданиях из Перечня, утвержденного Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки Республики Казахстан.

Получен приоритет на изобретение «Способ прогнозирования рецидивов серозно-папиллярного рака яичников» Патентного ведомства Республики Казахстан, № 2010/0323.1.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 161 страницах компьютерного набора, состоит из введения, 6 глав, заключения, выводов, приложения, списка использованных источников специальной литературы из 175 наименований на русском и иностранном языках, иллюстрирована 60 таблицами и 21 рисунком.

Диссертационная работа выполнена согласно плана НИР Казахского научно-исследовательского института онкологии и радиологии (государственный регистрационный номер № 0103РК00612).

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В исследование включены данные об обследовании, лечении и мониторинге 381 больной со злокачественными новообразованиями яичников, находившимися на лечении в отделении онкогинекологии Казахского НИИ онкологии и радиологии, за период с 2002 по 2004 годы и 2006-2008 годы. Из общего числа больных 97 проходили лечение в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Все пациентки имели морфологически подтвержденный диагноз.

Основным направлением диссертационного исследования явилось определение современной стратегии лечения РЯ, включающей уточнение каждого ее этапа, последовательности методов (операция, химиотерапия) с

определением показаний объема хирургического вмешательства, химиотерапевтического методов с выявлением наиболее эффективных схем химиопрепаратов. Кроме того, для повышения эффективности терапии РЯ объективизировались прогностические факторы, включая ранее не изученные, иммунологические, определяемые непосредственно в опухолевой ткани.

Средний возраст больных злокачественными новообразованиями составил $50,4 \pm 0,7$ года (от 16 до 82 лет). Частота РЯ была выше у больных в возрасте, приближающемся к климактерическому периоду и периоду менопаузы – 71,7% (n = 273).

Обследование 381 пациенток первичным РЯ выявило ранние стадии (стадии I-IIa по FIGO) опухолевого процесса яичников у 83 (21,8%); распространенные стадии (стадии IIb-IV по FIGO) у 298 (78,2%).

По степени дифференцировки опухоли распределение больных представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных в зависимости от стадии и степени дифференцировки опухоли

Степень дифференцировки	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Число больных
высокая	22	5	56	31	114 (30%)
умеренная	22	7	66	35	130(34,1%)
низкая	21	6	70	40	137(35,9%)

Как видно из представленной таблицы 1, преобладали случаи с умеренной и низкой степенью дифференцировки опухолевых клеток.

Таблица 2 – Распределение больных в зависимости от стадии и гистологической структуры опухоли

Гистологическая структура опухоли	I стадия	II стадия	III стадия	IV стадия	Число больных	
					абс.	%
серозная цистаденокарцинома	21	5	141	64	231	60,6
муцинозная цистаденокарцинома	15	5	19	17	56	14,7
эндометриоидная аденокарцинома	14	2	16	14	46	12,1
светлоклеточная аденокарцинома	12	3	9	5	29	7,6
недифференцированный рак	3	3	7	6	19	5
Всего:	65	18	192	106	381	100

Распределение больных по стадии и гистологическому строению опухоли представлено в следующей таблице.

Общее состояние больных определяли по шкале Карнофского и ECOG.

Стадия заболевания определена в соответствии с рекомендациями Международной федерации гинекологов и акушеров (FIGO, 1995 г.) у всех больных.

Для оценки достоверности факторов прогноза клинического течения РЯ использован ряд признаков, таких как: стадия заболевания, гистотип, степень дифференцировки, непосредственная клиническая эффективность лечения, степень терапевтического патоморфоза, размер остаточной опухоли, сывороточные уровни СА-125, иммунологические характеристики опухоли и организма.

Непосредственную эффективность лечения оценивали по клиническим данным (шкала RECIST для оценки эффективности терапии солидных опухолей по четырем категориям, рекомендованной EORTC & NCI, 2000 г.) и степени терапевтического патоморфоза. Отдаленные результаты терапии определяли по показателям безрецидивной и общей 5-летней выживаемости.

В примененные схемы препаратов ХТ входили: СР (циклофосфамид, 600 мг/м²/в/в в 1-й день, цисплатин 100 мг/м²/в/в в 1-й день); САР (циклофосфамид, 600 мг/м²/в/в в 1-й день, доксорубин 60 мг/м²/в/в в 1-й день, цисплатин 75 мг/м²/в/в в 1-й день); СС (циклофосфамид, 600 мг/м²/в/в в 1-й день, карбоплатин, АUC=5-7 в/в в 1-й день); ТС (паклитаксел, 175 мг/м²/в/в в 1-й день, карбоплатин, АUC=5 в/в в 1-й день); ТР (паклитаксел, 175 мг/м²/в/в в 1-й день, цисплатин 75 мг/м²/в/в в 1-й день); ДС (доцетаксел, 75 мг/м²/в/в в 1-й день, карбоплатин, АUC=5 в/в в 1-й день); ДР (доцетаксел, 75 мг/м²/в/в в 1-й день, цисплатин 75 мг/м²/в/в в 1-й день)

Оценка эффективности и побочных проявлений химиотерапии осуществлялась в соответствии с рекомендациями ВОЗ.

Иммунологическое исследование проведено 31 больной РЯ, находившихся на обследовании и лечении в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН с 2006-2008 годы. Определение иммунологических показателей в ткани опухоли проведены совместно с лабораторией иммунологии гемопоза РОНЦ имени Н.Н.Блохина (заведующий лабораторией – проф. Н.Н.Тупицын). Иммуногистохимическое исследование было проведено на криостатных срезах 31 образца РЯ с использованием моноклональных антител к кластерам лейкоцитарной дифференцировки (CD45, CD3, CD4, CD8, CD20, CD56, CD7) по стандартной методике. Изучены следующие маркеры опухолевых клеток. Молекулы гистосовместимости I класса (HLA-I). Гены основного комплекса гистосовместимости HLA контролируют синтез антигенов гистосовместимости и играют важную роль в распознавании антигенов и индукции иммунологических реакций. Мономорфные детерминанты HLA-DR, панцитокератины (моноклональные антитела KL-1).

общая β -цепь интегринов VLA- β (CD29), полиморфный эпителиальный муцин (MUC-1), трансферриновый рецептор (CD71). При иммунофенотипировании иммунокомпетентных клеток опухоли проводили отдельный подсчет количества интраэпителиальных и стромальных лимфоцитов.

Методом проточной цитофлуориметрии исследовались субпопуляции интраутеринных лимфоцитов.

Результаты экспериментальных исследований сопоставляли с клинико-морфологическими данными, с параметрами, характеризующими степень распространенности опухолевого процесса, со стадией заболевания. Оценивали безрецидивную и общую выживаемость больных РЯ в зависимости от последовательности методов лечения, клинико-морфологических факторов и уровня исследованных иммунологических параметров. Математический анализ полученных результатов проводили с использованием пакета статистических программ "Statistica для Windows 6.0" и SPSS (advanced statistics) for Windows v.17.0. Достоверность различий средних значений клинико-лабораторных показателей оценивали по t-критерию Стьюдента и с помощью непараметрического критерия подобранных пар Вилкинсона, частот распределения – по критерию χ^2 . Корреляционные зависимости качественных и полуколичественных показателей иммунологических исследований оценивали методом простой линейной корреляции Пирсона \otimes и с помощью непараметрических критериев: корреляции рангов Spearman \otimes и медианного теста Kruskal – Wallis. Во всех случаях различия считали достоверными при $p < 0,05$. Сравнение безрецидивной и общей выживаемости больных осуществляли методом Каплана-Мейера. Многофакторный анализ проводился с использованием модели пропорционального риска Кокса.

Результаты собственных исследований

Хирургическое лечение ранних стадий РЯ и возможность сохранения репродуктивной функции. Проведенное нами обследование больных карциномой яичника позволило выявить ранние стадии опухолевого процесса в 83 случаях. Средний возраст больных составил $50,5 \pm 2,4$ лет (от 16 до 76 лет). Известно, что неоплазии данной локализации представляют большую трудность для ранней диагностики ввиду отсутствия патогномоничных симптомов, что является результатом превалирования распространенных стадий на момент установления диагноза. Тем не менее, именно жалобы со стороны органов женских гениталий стали поводом для обращения к врачу у 73 (88,1%) женщин.

Как правило, стандартным объемом хирургического лечения при раннем РЯ является абдоминальная экстирпация матки с придатками и удаление большого сальника. Кроме того, процедура хирургического стадирования требует взятия смывов из брюшной полости для цитологического

исследования, биопсии брюшины и диафрагмы, а также биопсию забрюшинных лимфатических узлов, что и было произведено нами в данной группе больных.

По результатам хирургического стадирования Ia стадия заболевания установлена у 13 женщин, что составило 15,6%. Стадия FIGO Ib и Ic выявлены у 33 (39,8%) и 19 (22,9%) больных соответственно. Pa стадия заболевания диагностирована в 18 случаях (21,7%).

У всех 13 женщин с Ia стадией заболевания ввиду молодого возраста и настоящего желания сохранить детородную функцию произведены органосохраняющие операции в следующем объеме: интактное удаление пораженного яичника с маточной трубой, биопсия контрлатерального яичника, удаление большого сальника, взятие перитонеальных смывов, биопсии брюшины и увеличенных лимфатических узлов.

Профилактические курсы химиотерапии проведены у 3 женщин с муцинозной и эндометриодной гистологической структурой опухоли. В остальных 10 случаях с серозными карциномами адъювантное лечение не проведено. Следует отметить, что в данной группе больных присутствовали разные по степени дифференцировки опухоли и, определяющим моментом в отказе от адъювантной терапии являлось точное определение распространенности опухолевого процесса.

Анализ результатов органосохраняющего хирургического лечения выявил приемлемые показатели выживаемости в изучаемой группе пациенток даже без адъювантного лечения. Показатель общей 5-летней выживаемости при Ia стадии по FIGO составил 95,7%, а показатель 5-летней безрецидивной выживаемости составил 93,5%. Тщательное и методичное хирургическое стадирование должно быть обязательным компонентом операции и предшествовать выбору объема хирургического лечения и формированию дальнейшего плана лечения.

Лечение больных РЯ стадий FIGO Ib-IIa. Ввиду того, что неоплазии яичников на ранних стадиях ограничены по распространению маткой и придатками, стандартом хирургического лечения является удаление матки и придатков – тотальная абдоминальная экстирпация матки с придатками, удаление большого сальника и конечно, соблюдение всех правил хирургического стадирования.

Операция в данном объеме выполнена у 70 женщин (84,3%). Адъювантная химиотерапия проведена в общей сложности у 73 пациенток: 70 больных после стандартного объема операции и у 3 больных после органосохраняющего лечения (88%). Количество курсов химиотерапии при I стадии в среднем на одну больную составило 4 (от 1 до 6), количество курсов химиотерапии среди женщин со II стадией в среднем составило 5 (от 1 до 8).

При изучении влияния возраста на выживаемость больных достоверные различия получены только в отношении общей 5-летней выживаемости: в группе больных до 40 лет выживаемость составила 88,6%, у лиц старше 40

лет она оказалась значительно ниже – 75,9% ($p=0,001$). Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в возрастных группах достоверно не отличались: в группе больных до 40 лет показатели были равны 74,78%, а в группе пациенток старше 40 лет – 70,3% соответственно.

Анализ отдаленных результатов выявил, что 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость при раке яичников ранних стадий составила 68,9 и 78,7%, соответственно. Исходная стадия заболевания, несомненно, оказывает влияние на отдаленные результаты терапии. Достоверно лучшие показатели выживаемости отмечены у больных РЯ при Ia стадии: 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 93,5 и 95,7%, соответственно ($p<0,05$).

В течение 2 лет наблюдения из 83 больных раком яичников I–IIa стадии диагностированы рецидивы заболевания у 14 (16,8%) больных. В сроки от 6 месяцев до 2 лет рецидив РЯ развился у 8 (9,6%) больных. Следует отметить, что рецидив в контрлатеральном яичнике наблюдался лишь у одной пациентки после органосохраняющего лечения через 2 года после первой операции. Все остальные рецидивы локализовались в области культи влагалища, латеральных каналах, селезенке, брюшине и диафрагме.

Проведенный нами многофакторный анализ выживаемости также выявил, что показатели выживаемости при ранних стадиях заболевания не отличаются достоверно при высокой и умеренной степени дифференцировке опухолей. Но в тоже время они достоверно выше, чем при низкодифференцированных неоплазиях. Так, при РЯ умеренной степени дифференцировке показатель безрецидивной 5-летней выживаемости составил 77,4% против 50,3% при низкодифференцированных опухолях ($p=0,002$), а показатель общей 5-летней выживаемости равнялся 84,6% против 79,2%, соответственно ($p>0,05$). Данные, свидетельствующие об одинаковом прогнозе заболевания при высоко и умеренно дифференцированных карциномах яичников на ранних стадиях, являются основой для расширения показаний к органосохраняющему лечению при стадиях заболевания Ib-IIa по FIGO. Данные, полученные при изучении 5-летней выживаемости в зависимости от гистологической структуры, представлены в таблице 3.

Таблица 3 - 'Влияние морфологической структуры опухоли на выживаемость больных ранними стадиями РЯ

Гистологический тип	5-летняя выживаемость	
	безрецидивная, %	общая, %
Серозный	63,9	80,2
Эндомиоидный	75,7	88,5
Муцинозный	84,8	85,6
Светлоклеточный	55,5	62,3
Недифференцированный	28,6	40,0

Самые низкие показатели общей 5-летней и безрецидивной 5-летней выживаемости отмечены у больных недифференцированной карциномой яичников: 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость равны 28,6 и 40%, соответственно. Несколько лучше оказались результаты терапии при светлоклеточной аденокарциноме: 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составили 55,5 и 62,3%, соответственно. Наилучшими показателями общей 5-летней выживаемости характеризовались эндометриоидные – 88,5%, муцинозные – 85,6% и серозные аденокарциномы – 80,2%. По показателю 5-летней безрецидивной выживаемости преимущество оказалось на стороне муцинозных карцином – 84,8%.

Таким образом, полученное нами отсутствие статистически достоверной отрицательной прогностической значимости серозного, муцинозного и эндометриоидного гистологического типа на отдаленные результаты терапии при ранних стадиях яичников неоплазий также служат основанием для расширения показаний к органосохраняющему лечению при стадиях заболевания Ib-IIa по FIGO.

Таким образом, собственно стадия заболевания по FIGO является наиболее важным прогностическим фактором, который определяет практическое применение всех других прогностических факторов. Очевидна необходимость буквального соблюдения процедур хирургического стадирования, рекомендованной FIGO. Другими статистически достоверными благоприятными прогностическими факторами при ранних стадиях рака яичников являются: молодой возраст больных (до 40 лет); муцинозный, эндометриоидный и серозный гистотипы опухолей; высокая и умеренная степень дифференцировки.

Напротив, отрицательными прогностическими факторами являются светлоклеточный и недифференцированный гистотипы рака яичников, низкая степень дифференцировки, а также возраст больных, старше 40 лет.

Лечение распространенного РЯ III-IV стадии по FIGO. Известно, что наилучшие результаты лечения могут быть достигнуты при распространенном РЯ с использованием комбинации хирургического и лекарственного методов терапии. При этом главной задачей хирургического лечения является максимальное удаление любых макроскопически видимых опухолевых узлов в брюшной полости. Теоретически, назначаемая в последующем химиотерапия, призвана воздействовать на микроскопические очаги опухоли, оставшиеся в организме.

Первичная циторедуктивная операция при распространенном РЯ. В нашем исследовании мы оценили результаты лечения 298 больных распространенным раком яичников со средним возрастом $53,9 \pm 6,9$ лет. Первичное обследование, включающее клиническую оценку, лучевые методы диагностики и хирургическую эксплорацию (лапаротомия или лапароскопия) позволила установить IIIa-IIIc стадии заболевания FIGO у 192 больных (64,4%) и IV стадию у 106 женщин (35,6%). Пациенты с IV стадией

заболевания имели в основном положительные цитологические смывы с плевральной полости, либо изолированные метастазы в надключичных лимфатических узлах.

Для решения поставленных задач нами проведено комбинированное лечение, схема которого нашла отражение на рисунке 1.

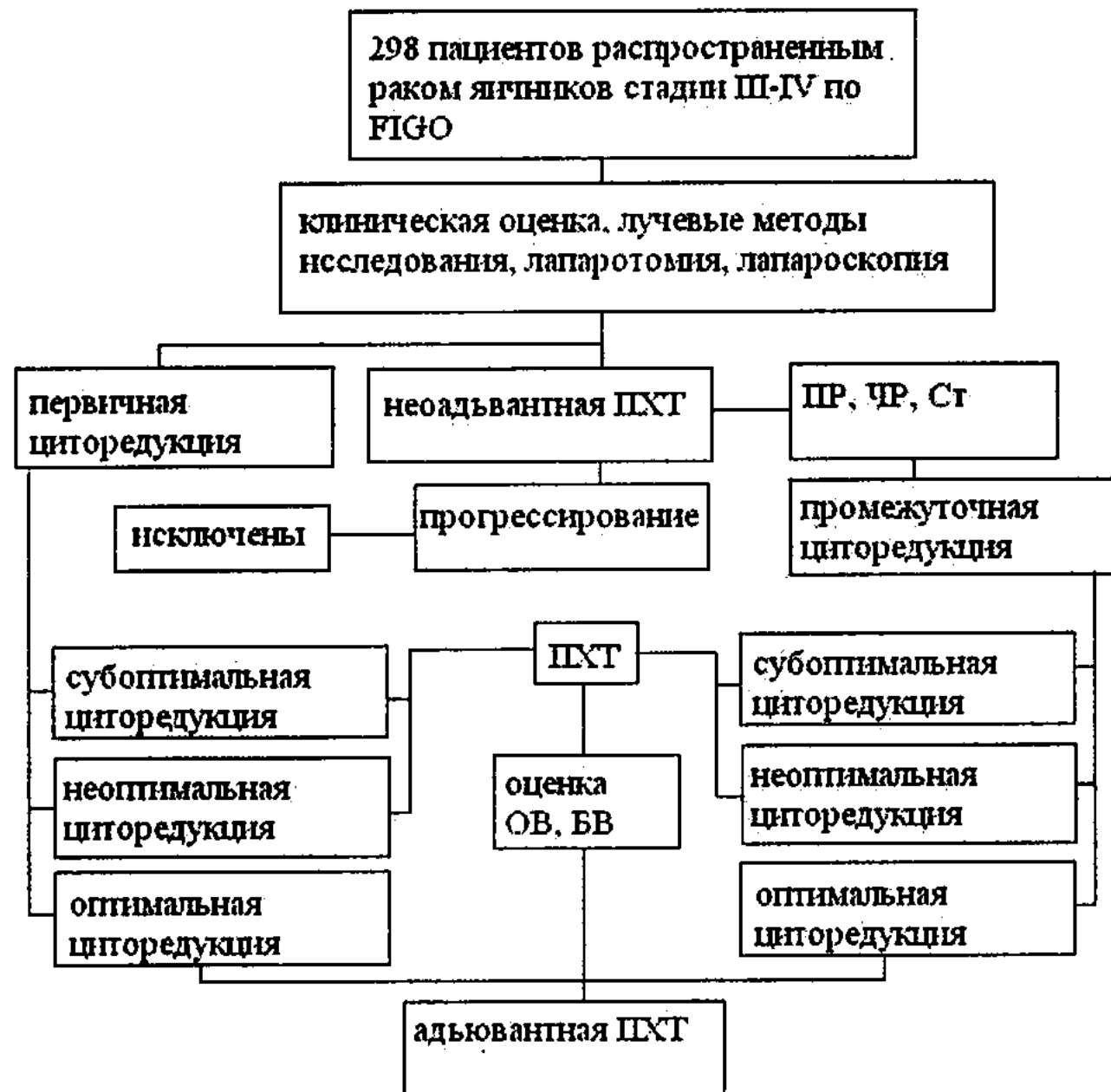


Рисунок 1 – Схема лечения больных распространенным РЯ

Как видно из представленного рисунка 1, после первичной оценки распространенности опухолевого процесса, общего состояния, часть женщин подвергнута первичной циторедуктивной операции. В эту группу вошло 134 больных в возрасте от 21 до 82 лет. Средний возраст больных – $49,4 \pm 8,2$ года. Распространенность процесса диагностирована в пределах III стадии у 119 больных (89%), IV стадии в 15 случаях (11%).

Другие пациентки признаны неоперабельными на первом этапе, и их лечение начато с курсов неoadъювантной химиотерапии с последующей оценкой эффекта и промежуточной циторедуктивной операцией. В эту группу вошло 164 больных в возрасте от 26 до 76 лет. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 5,3$ года. Распространенность процесса в пределах III стадии была установлена у 93 больных (66%), а IV стадии у 48 женщин (34%). Оперативное лечение проводилось после 2-6 курсов химиотерапии.

Возраст пациенток, оперированных на первом этапе моложе на 9 лет по сравнению с группой больных, получивших неоадьювантную химиотерапию. Данный факт легко объясняется, поскольку молодой возраст больных подразумевает меньшее количество сопутствующих заболеваний, более выраженные компенсаторные возможности организма, которые позволяют проводить агрессивные хирургические интервенции даже при распространенном опухолевом процессе. Такая же ситуация и с меньшим количеством больных с IV стадией заболевания в группе первично оперированных женщин – 11% против 38%, соответственно. Меньшая распространенность процесса обеспечивает больше шансов на возможность полного удаления опухоли.

134 пациентки были подвергнуты на первом этапе хирургическому лечению. Оптимальная и субоптимальная циторедукция достигнуты в общем у 64 человек (47,8%). Неоптимальные операции выполнены в 70 случаях (52,2%). Стандартным, наиболее частым объемом операции при первичной циторедукции были суб- и тотальная гистерэктомия с придатками и резекция/удаление большого сальника. Наибольшее количество оптимальных циторедуктивных операций удалось произвести при выполнении тотальной гистерэктомии (экстирпации матки) с придатками и удаления большого сальника (20,2%). При выполнении надвлагалищной ампутации матки с придатками с резекцией большого сальника в оптимальном объеме прооперировано всего 2,2% больных. Таким образом, максимальный объем удаленной опухоли был достигнут при полном удалении большого сальника, а не его резекции, что выполнено у 41% больных. При выполнении стандартных объемов операции очень важно выполнять не резекцию, а удаление большого сальника. По данным литературы частота рецидивов заболевания в культе (не удаленной части) большого сальника достигает 30%. Для уточнения наличия метастазов в проксимальной части большого сальника при первичных процессах нами проведен анализ гистологических протоколов всех первично оперированных больных, которым было выполнено удаление большого сальника (39 человек). Метастатическое поражение проксимальной части большого сальника, подтвержденное результатами гистологического исследования, обнаружено 83,5% случаев.

В целом, при первичных циторедуктивных операциях при стандартном объеме оптимально и субоптимально удалось прооперировать 30 пациенток (32,9%).

Кроме стандартных операций у части больных были выполнены комбинированные операции. При ревизии брюшной полости у 80% первично оперированных больных было обнаружено опухолевое поражение тонкой и/или толстой кишки, причем их процентное соотношение было следующим: поражение тонкой кишки – 16,6% больных; поражение толстой кишки – 62,5% больных; сочетанное поражение – 8,2% больных.

Во всех случаях при поражении тонкой кишки отмечалось вовлечение подвздошной кишки, а при вовлечении толстой кишки преимущественно поражались ректосигмоидный и поперечно-ободочный отделы. По результатам гистологического исследования у 76,5% больных подтверждено вовлечение кишки в опухолевый процесс. Аппендэктомия выполнена 8 больным, строго при наличии интраоперационного макроскопического вовлечения червеобразного отростка в опухолевый процесс. При исследовании гистологического строения опухоли установлено, что метастазировали, или прорастали в червеобразный отросток чаще муцинозные опухоли – 77,8%. Вовлечение мочевыводящих путей в опухолевый процесс отмечено в 8,3% случаев. Это потребовало выполнения резекции дна мочевого пузыря 5,3% больных и уретерокутанеостомии – у 3% больных. По гистологическому типу опухоль во всех случаях имела строение низко- и умереннодифференцированной серозной аденокарциномы.

Выполнение комбинированных оперативных вмешательств позволило получить оптимальный и субоптимальный характер операции у 19 из 24 больных, что составило 79,2%. При этом оптимальные операции выполнены у 11 из 24 больных (45,8%), а субоптимальные у 8 из 24 больных (33,3%).

В целом, общее количество оптимальных и субоптимальных операций при расширении первичной циторедукции до удаления забрюшинных лимфатических узлов составило 15 из 19 (78,9%). Причем 10 из 19 были оптимальные (52,6%), а 5 из 19 – субоптимальные (26,3%) по характеру интервенции.

Тщательное морфологическое исследование удаленных лимфатических узлов выявило их метастатическое поражение у 80,9% больных.

Промежуточные циторедуктивные операции при распространенном РЯ. Все пациентки, которые после проведения клинико-лабораторной оценки были признаны неоперабельными на первом этапе, были подвергнуты неоадьювантной химиотерапии с последующей оценкой эффекта и возможной промежуточной циторедуктивной операцией (рисунок 1). В эту группу вошло 164 больных в возрасте от 26 до 76 лет. Средний возраст больных составил $58,3 \pm 5,3$ года. Распространенность процесса в пределах III стадии была установлена у 93 больных (66%), а IV стадии у 48 женщин (34%). Оперативное лечение проводилось после 2-6 курсов химиотерапии.

На фоне проводимого лечения у 23 больных (14,0%) было отмечено прогрессирование заболевания, в связи с чем они были исключены из дальнейшего анализа.

Таким образом, нами оценены окончательные результаты промежуточных циторедуктивных операций у 141 больной распространенным РЯ.

В общем, после завершения неoadьювантной химиотерапии оптимальные и субоптимальные промежуточные циторедуктивные операции удалось выполнить у 56,7% больных – 80 из 141. Причем, оптимальные операции выполнены у 28 из 141 женщин (19,9%), а субоптимальные у 52 из 141 человек (36,9%). Неоптимальные операции имели место в 43,2% случаев – у 61 из 141 пациентки.

В большинстве случаев после проведения неoadьювантной химиотерапии нами выполнены стандартные по объему хирургические вмешательства. Количество оптимальных и субоптимальных циторедуктивных операций составило 46,8%, то есть их удалось выполнить в 44 из 94 случаев, при этом количество оптимально прооперированных пациентов составило 8 (8,5%), а субоптимально – 36 (38,3%).

Комбинированные промежуточные циторедуктивные операции выполнены в 26 случаях (18,4%). При ревизии органов брюшной полости у 66,5% больных было обнаружено опухолевое поражение тонкой и/или толстой кишки, что потребовало наложения анастомоза или выведения стомы. Вовлечение мочевыводящих путей в опухолевый процесс отмечено в 9,8% случаев. У 3 больных имелось вовлечение мочевого пузыря в опухолевый конгломерат, а у 1 больной – мочеточника, что потребовало выполнения резекции дна мочевого пузыря и уретерокутанеостомии.

В целом, количество оптимальных и субоптимальных циторедукций после комбинированных оперативных вмешательств, выполняемых на втором этапе составило 15 из 26 (57,7%). Оптимальных операций – 26,9% (в 7 случаях из 26) и субоптимальных – 30,8% (у 8 из 26 человек).

Среди пациентов, подвергнутых промежуточным циторедуктивным операциям в 21 случае объем операции был дополнен удалением лимфатических узлов. Показания для удаления лимфатических узлов не отличались от таковых при первичных циторедуктивных операциях. Из общего количества расширенных промежуточных операций оптимальных и субоптимальных циторедукций удалось добиться во всех случаях, причем оптимальных у 13 из 21 человек (61,9%), а субоптимальных у 8 из 21 больной (38,1%).

Сравнительная оценка эффективности первичных и промежуточных циторедуктивных операций. В нашей работе общее количество таких операций составило при первичной циторедукции 47,8% (64/134), а при промежуточной циторедукции – 56,8% (80/141). Полученная разница между этими показателями в 9% оказалась статистически не достоверной (таблица 4). Стандартные объемы операции не зависимо от времени их выполнения не отвечают требованиям радикализма в хирургии распространенного РЯ. Количество оптимальных циторедукций при стандартных объемах операций самое минимальное и не превышает 11,0%. Выполнение комбинированных хирургических вмешательств значительно повышает число оптимально и субоптимально оперированных больных, так

при первичных и промежуточных циторедуктивных операциях их количество составило 79,1% и 57,7%, соответственно. Но наиболее оправдывают себя по частоте достижения оптимального и субоптимального удаления опухоли расширенные хирургические вмешательства. Так, процент оптимальных и субоптимальных циторедукций после расширенных операций составил 78,9% на первом этапе и 100% во время интервальных вмешательств.

Таблица 4 – Сравнительная оценка радикальности первичных и промежуточных циторедуктивных операций

Тип операции	Радикальность	Циторедуктивные операции		p
		Первичные	Промежуточные	
Возраст		49,4±8,2	58,3±5,3	>0,5
Стандартные	Оптимальные	10/91 (11,0%)	8/94 (8,5%)	>0,5
	Субоптимальные	20/91 (21,9%)	36/94 (38,3%)	<0,5
	Неоптимальные	61/91 (67,1%)	50/94 (53,2%)	<0,5
Комбинированные	Оптимальные	11/24 (45,8%)	7/26 (26,9%)	<0,5
	Субоптимальные	8/24 (33,3%)	8/26 (30,8%)	>0,5
	Неоптимальные	5/24 (20,9%)	11/26 (42,3%)	<0,5
Расширенные	Оптимальные	10/19 (52,6%)	13/21 (61,9%)	>0,5
	Субоптимальные	5/19 (26,3%)	8/21 (38,1%)	>0,5
	Неоптимальные	4/19 (21,1%)	-	<0,5
Всего	Оптимальные	31/134 (23,2%)	28/141 (19,9%)	>0,5
	Субоптимальные	33/134 (24,6%)	52/141 (36,9%)	>0,5
	Неоптимальные	70/134 (52,2%)	61/141 (43,2%)	>0,5

При выполнении стандартных объемов оперативного вмешательства рецидивы заболевания зафиксированы в 72% случаев.

В то время как после выполнения комбинированных операций рецидивы заболевания возникли у 46,4% больных. Рецидивы РЯ после выполнения расширенных операций возникли у 36,9% больных. Соответственно, чаще всего рецидивы заболевания чаще диагностированы после выполнения стандартных операций и реже всего после выполнения расширенного объема оперативного вмешательства.

Нам не удалось выявить статистически достоверной разницы 5-летней выживаемости в зависимости от вида выполненных операций. Однако более низкие показатели 5-летней выживаемости отмечены после выполнения стандартного объема оперативного вмешательства, которые составили 29,9%. А самые высокие показатели общей 5-летней выживаемости отмечены при выполнении расширенного объема оперативного лечения – 39,1%.

Вполне обоснованно, что на первичную циторедуктивную операцию было отобрано большее количество пациенток с III стадией заболевания (89% против 66%), больше больных более молодого возраста.

В данном разделе мы также попытались провести анализ различных факторов, которые могут влиять на возможность выполнения оптимальной циторедукции. На первом этапе мы сравнили между собой группы больных, оперированных первично и после неoadьювантной химиотерапии (таблица 5).

Таблица 5 – Распределение анализируемых признаков иноперабельности между группами больных с первичной и промежуточной циторедукцией

Признак	Первичная циторедукция	Промежуточная циторедукция	Достоверность (p)
Возраст	49,4±8,2	58,3±5,3	0,874
Мин – макс.	21 – 82	26 – 76	
Карнофского <70%	74,3%	67,1%	0,006
ЕСОГ >2 баллов	81,7%	67,1%	0,012
Другие операции в анамнезе	31,5%	32,63%	0,9
Сопутствующие заболевания	13,2%	13,1%	0,8
СА-125			
Медиана	763,58	1998,76	
>1000 Ед/л	16,3	45,0%	0,0023

Как видно из представленной таблицы 5 достоверными были отличия между больными, оперированными на первом и на втором этапе по общему состоянию и уровню СА-125.

В таблице 6 представлены результаты однофакторного и стратифицированного анализа различных факторов. Очевидно, что наличие пальпируемой опухоли в верхнем этаже брюшной полости, малом тазу и Дуглассовом пространстве, наличие или отсутствие асцита, сывороточные концентрации СА-125 оказались факторами, влияющими на исход циторедуктивной операции. Так, при пальпируемых опухолевых массах в брюшной полости оптимальная циторедукция была достигнута в значительно меньшем количестве случаев (55,6% против 76,2%; $p=0,01$). Опухолевые массы в малом тазу и Дуглассовом пространстве привели к значительному увеличению субоптимальных операций по сравнению с оптимальными – 66% против 33,3%, соответственно ($p=0,035$). Наличие асцита также оказалось отрицательным фактором, поскольку при его наличии количество субоптимальных операций увеличилось почти в два раза: 36% против 64% ($p=0,002$). Еще одним статистически значимым отрицательным фактором прогноза выполнения оптимальной циторедуктивной операции были уровни СА-125 в сыворотке крови, превышающие 1000 Ед/л. Количество таких пациентов в группе

оптимальных операций составило 26,6% против 73,3% в группе субоптимально оперированных женщин ($p=0,0003$).

Таблица 6 – Клинические и лабораторные показатели у больных с оптимальной и субоптимальной циторедуктивной операцией

Признак	Оптимальная циторедукция	Субоптимальная циторедукция	Достоверность (p)
Возраст	49,0 (21-78)	51,0 (23-65)	0,4
Сопутствующие заболевания	0,8%	17,5%	0,102
Карнофский >70%	84,8%	75%	0,123
Пальпируемая опухоль в животе	55,6%	76,2%	0,010
Экссудативный плеврит	57,1%	42,9%	0,79
Опухолевые массы в малом тазу, Дугласе	33,3%	66%	0,035
Асцит	36%	64%	0,002
Увеличение лимфоузлов	16,6%	83,3%	0,051
Клиническая стадия III	55%	45%	
Клиническая стадия IV	26%	74%	0,009
Метастазы в печени и/или легких	7,1%	92%	0,006
СА-125			
Медиана	244,9 Ед/л	1251,5 Ед/л	0,0003
>1000 Ед/л	26,6%	73,3%	0,0003

Таблица 7 – Анализ факторов прогноза выполнения успешной циторедукции

Количество признаков	Частота	
Нет	77%	
Одна переменная	55%	
Две переменные	34,6%	
Три переменные	31,0%	
Четыре переменные	0%	
Группы признаков	Частота	Кол-во оптимальных операций
0-1 балл	55%	62%
2-4 балла	45%	32%

Как видно из таблицы 7, мы присвоили по 1 условному баллу для всех четырех факторов прогноза и стратифицировали их заново для выяснения значимости каждого из них. В результате этого мы пришли к выводу, что чем выше было количество баллов, тем меньше была вероятность

достижения оптимальной циторедукции. После разделения всей популяции пациентов по количеству набранных баллов на группу из 0-1 балла и 2-4 балла, стало очевидным, что наличие 0-1 балла ассоциировалось с более частым достижением оптимального объема операции по сравнению с группой, набравшей 2-4 балла. Частота оптимальных операций для этих двух групп составила 62% и 32%, соответственно ($p=0,001$). 55% больных имели 0-1 балл, а 45% больных насчитывали от 2 до 4 баллов. Чувствительность и специфичность данной балльной оценки прогнозирования успешной циторедукции составила 70,9% и 58,8%, соответственно, а положительная и отрицательная предсказывательная способность были 62,9% и 67,1%.

Кроме того, нами прослежена зависимость повышения уровня маркера СА-125 в сыворотке крови и метастатического поражения лимфоузлов. Оказалось, что при наличии метастатического поражения лимфатических узлов уровень маркера в сыворотке крови был более 1000 Ед/л, а при отсутствии метастатического поражения был менее 1000 Ед/л ($p>0,05$). Несмотря на то, полученные данные были недостоверны статистически, заслуживает интерес тенденция к увеличению распространенности опухолевого процесса с повышением уровня СА-125 в сыворотке крови.

В общей сложности лимфатические узлы удалены у 40 пациенток распространенным РЯ. Установлено их метастатическое поражение у 32 пациенток, что составило 78,3%. Столь высокий процент метастазов в лимфатических узлах объясняется тем, что показаниями к расширению объема операции было наличие увеличенных лимфатических узлов. Возможно, увеличение забрюшинных лимфатических узлов более часто ассоциируются с их метастатическим поражением. Локализация метастазов превалировала в паракавальной и аортокавальной группах, составив в целом 32,6%. Поражение парааортальной группы отмечено в 10,9%, метастазы в подвздошных лимфоузлах выявлены в 26,1% случаев, а в 8,7% диагностированы метастазы в паховых лимфатических узлах.

Таким образом, не установлено преимущество первичной циторедуктивной операции перед промежуточной циторедукцией, а даже наоборот, промежуточная циторедуктивная операция может быть достойной альтернативой, особенно у ослабленных пациентов, с низким общесоматическим статусом по шкале Карнофского ($<70\%$) и ECOG (>2 баллов), наличием внутриорганных метастазов в печени и/или легких (IV стадии по FIGO). Кроме того, нами установлено, что наличие пальпируемых масс в верхнем этаже брюшной полости, малом тазу и Дуглассовом пространстве, наличие асцита и содержания СА-125 в сыворотке крови более 1000 Ед/л свидетельствуют о низкой вероятности достижения оптимальной циторедукции и требуют начала лечения с неоадьювантной химиотерапии. А сочетание 2 и более из перечисленных факторов свидетельствует о крайне низкой вероятности успешного выполнения

оптимальной циторедуктивной операции независимо от времени ее выполнения.

Химиотерапия в лечении распространенного РЯ. При распространенном РЯ назначение химиотерапии может преследовать различные по своей цели задачи. Применение химиотерапии в нашей работе отражено на рисунке 2. У пациентов, оперированных в оптимальном объеме, химиотерапия проведена в адъювантном режиме. Адъювантную химиотерапию получили в общей сложности 144 пациентки. 64 женщины после оптимальных и субоптимальных первичных циторедуктивных операций и 80 больных после промежуточной циторедуктивной операции.

Побочные проявления химиотерапии наблюдались у 74% больных: тошнота/рвота – у 39,9% больных; лейкопения – у 20,2% больных; тромбоцитопения лейкопения – у 9,52% больных; анемия – у 30,2% больных; нейротоксичность – у 6,7% больных; нефротоксичность – у 23,4% больных; сочетание различных видов токсичности – у 55,9% больных.

Побочные проявления чаще всего были умеренными (I и II степени) и не являлись противопоказанием к продолжению химиотерапии. Наиболее частым проявлением побочного действия препаратов платины оказалась нефротоксичность, которая в двух случаях имела 3-ю степень. У 6 пациенток наблюдалась стойкая тромбоцитопения, что приводило к удлинению временных интервалов между курсами до 6 недель, а в 2 случаях от дальнейшей химиотерапии пришлось отказаться.

Таблица 8 – Эффективность адъювантной химиотерапии после оптимальных и субоптимальных циторедуктивных операций

Радикальность операции	Схемы Х/Т	Эффективность	Безрецидивный период (мес.)	МВ (мес.)
Оптимальная (n=59)	Платиновые	100%	28,9 ± 4,5	48,3
	Другие	100%	19,3 ± 2,6	31,2
Субоптимальная (n=85)	Платиновые	77,6% (ПР –47,7%)	18,6 ± 3,9	34,8
	Таксаны	84,6% (ПР – 53,8%)	24,3 ± 1,6	47,2
	Другие	50% (ПР –53,8%)	13,4 ± 2,3	31,3
Примечание: ПР – полные регрессии, МВ – медиана выживаемости				

Эффективность лечения больных распространенным РЯ после оптимальных и субоптимальных циторедуктивных операций определялась по уровню сывороточного содержания СА-125 после каждого курса химиотерапии в связи отсутствием других доступных методов измерения небольших по размеру остаточных опухолей либо в виду их полного отсутствия (таблица 8). Из представленной таблицы 8 видно, что после выполнения оптимальной циторедуктивной операции эффективность химиотерапии составила 100% независимо от ее схемы. Однако следует